



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

José Filipe Dias da Costa

Pré-condicionamento Isquémico Remoto do Miocárdio: Mecanismos Fisiopatológicos e Implicações Clínicas

março, 2012

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

José Filipe Dias da Costa

**Pré-condicionamento Isquémico Remoto do Miocárdio:
Mecanismos Fisiopatológicos e Implicações Clínicas**

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Fisiologia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Professor Doutor Adelino Leite-Moreira

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Revista Portuguesa de Cardiologia

março, 2012

FMUP

Eu, José Filipe Dias da Costa, abaixo assinado, nº mecanográfico 060801052, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 15 / 3 / 2012

Assinatura: José Filipe Dias da Costa

Nome: José Filipe Dias da Costa

Endereço electrónico: med06052@med.up.pt

Telefone ou Telemóvel: 914686371

Número do Bilhete de Identidade: 13390847

Título da Monografia:

Pré-condicionamento Isquémico Remoto do Miocárdio: Mecanismos Fisiopatológicos e Implicações Clínicas

Orientador:

Professor Doutor Adelino Leite-Moreira

Ano de conclusão: 2012

Designação da área do projecto:

Fisiologia

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 15/3/2012

Assinatura: José Filipe Dias da Costa

Ano letivo: 2011/2012

Nome do(a) Estudante: José Filipe Dias da Costa

Orientador(a): Professor Doutor Adelino Leite-Moreira

Área do Projeto: Fisiologia

Título do Projeto: Pré-condicionamento Isquémico Remoto do Miocárdio: Mecanismos Fisiopatológicos e Implicações Clínicas

Resumo: A procura por formas de reduzir os efeitos nefastos da isquemia no miocárdio levou à descoberta do pré-condicionamento isquémico do miocárdio. Curtos períodos de isquemia do coração protegem-no da ausência de irrigação prolongada, reduzindo os danos causados pela lesão de isquemia-reperusão. A investigação deste conceito levou à constatação de que o pré-condicionamento também pode ser induzido com breves interrupções da circulação sanguínea de vísceras e tecidos esqueléticos. Assim, de forma não invasiva, a insuflação de um braçal num dos membros de forma a impedir o fluxo sanguíneo durante alguns minutos, seguida de reperusão, leva à diminuição dos danos causados no miocárdio pela interrupção da circulação coronária. Este pré-condicionamento isquémico remoto do miocárdio envolve a ativação de vias humorais e/ou neuronais que, atuando no miocárdio, provocam a abertura de canais de potássio mitocondriais sensíveis ao ATP e o encerramento do poro mitocondrial de permeabilidade transitória, o que torna os cardiomiócitos menos sensíveis à morte celular decorrente da isquemia. A transdução destes mecanismos para a prática clínica, no contexto de cirurgias em que a interrupção do fluxo coronário é prevista, mostrou-se promissora.

Palavras-chave: Pré-condicionamento; Pré-condicionamento Isquémico Remoto; Pré-condicionamento à distância; Isquemia esquelética; Proteção Isquémica

Índice

INTRODUÇÃO	2
MATERIAIS E MÉTODOS	2
PRÉ-CONDICIONAMENTO ISQUÊMICO REMOTO DO MIOCÁRDIO	2
MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	4
FASE PRECOCE	4
FASE TARDIA	7
IMPLICAÇÕES CLÍNICAS	8
PERSPETIVAS FUTURAS	11
CONCLUSÃO	12
CONFLITOS DE INTERESSE	12
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	13
ANEXOS	22
APÊNDICES	25

Introdução

O comprometimento da circulação coronária e das suas aferentes, devido à privação de oxigénio e nutrientes que acarreta, leva a deterioração da função cardíaca e morte celular. Devido ao curto período isquémico que o miocárdio suporta sem danos *major*, e por ser um órgão vital, é essencial a sua rápida reperfusão. O tamanho do enfarte provocado pela isquemia coronária é proporcional à duração desta(1), mas, paradoxalmente, mesmo a sua revascularização precoce causa lesão tecidular, com efeitos deletérios locais e sistémicos, fenómeno chamado de lesão de isquemia-reperfusão(2). Tal facto levou à procura de mecanismos citoprotectores que possam tornar o miocárdio menos sensível a esta lesão, não só em situações agudas, como na revascularização após enfarte agudo do miocárdio, mas também depois de procedimentos cirúrgicos que impliquem a interrupção temporária da circulação coronária, como na cirurgia coronária ou transplante cardíaco.

Materiais e Métodos

Foi realizada uma pesquisa *online* na base de dados *Pubmed* por artigos científicos publicados desde 1986, data da primeira descrição do pré-condicionamento isquémico(3), até janeiro de 2012, que contenham os termos “*remote ischemic preconditioning*” e “*ischemic preconditioning at a distance*”. Esta foi complementada por uma pesquisa adicional nas bases de dados *Scopus* e *Cochrane*. Os artigos considerados relevantes para a discussão, referenciados nos trabalhos obtidos pela pesquisa nas bases de dados eletrónicas, foram incluídos.

Pré-condicionamento Isquémico Remoto do Miocárdio

Em 1986, Murry *et al*(3) submeteram cães a quatro episódios de oclusão da artéria coronária circunflexa com cinco minutos de duração e cinco minutos de reperfusão entre estes, antes de ocluir a mesma artéria durante 40 minutos. Neste modelo canino de enfarte agudo do miocárdio (EAM), os animais sujeitos a curtos episódios de isquemia coronária antes da oclusão prolongada da mesma artéria demonstraram uma redução da extensão do enfarte em 75% em comparação com os controlos. Assim, a equipa colocou a hipótese de que breves períodos de isquemia não letal do miocárdio, seguidos de reperfusão, o poderiam proteger de episódios subsequentes de isquemia prolongada, fenómeno a que chamaram de pré-condicionamento isquémico do miocárdio (PIM). Estes achados foram replicados com

sucesso por outros laboratórios(4, 5), o que motivou uma investigação mais aprofundada dos seus mecanismos.

Przyklenk *et al*(6) fizeram evoluir este conceito ao provar que a oclusão breve e repetida de uma coronária protege não só o território que irriga, como sugerido por Murry, mas também o restante miocárdio, uma proteção intracardíaca, a que chamaram pré-condicionamento isquémico regional do miocárdio. Esta descoberta levou à realização de estudos para determinar se a citoproteção poderia ser induzida por órgãos à distância. Esta hipótese confirmou-se e o pré-condicionamento isquémico remoto do miocárdio (PIRM) foi subsequentemente descrito. Usando como estímulo a isquemia renal e mesentérica(7), obteve-se uma redução da área de enfarte após interrupção do fluxo coronário.

Apesar do interesse experimental desta descoberta, os rins e, em menor grau, o intestino, são vulneráveis mesmo a curtos períodos de isquemia(8), e não estão prontamente acessíveis em muitas situações clínicas, o que diminui a sua aplicabilidade prática.

O grande avanço na investigação do PIRM deu-se com a utilização de músculo esquelético como território isquémico. Birbaum e col.(9) associaram a obstrução parcial do fluxo da artéria femoral à estimulação elétrica do músculo gastrocnémio. Ao provocar um desequilíbrio entre o suprimento sanguíneo e as necessidades energéticas músculo-esqueléticas, seguindo-se a oclusão da artéria circunflexa, obteve-se uma diminuição da área de enfarte de 65%, comparável à alcançada com o PIM clássico.

Foi possível uma simplificação deste protocolo experimental quando se demonstrou ser igualmente eficaz a aplicação de isquemia muscular esquelética através de um garrote ou braçal insuflado no membro inferior(10). Isto permitiu a aplicação do PIRM sem a necessidade de procedimentos invasivos ou de impedir o suprimento sanguíneo a órgãos vitais.

Assim, o pré-condicionamento isquémico remoto do miocárdio é um mecanismo através do qual a isquemia transitória de territórios vasculares à distância aumenta a resistência dos cardiomiócitos à necrose que sucede à isquemia/reperfusão do coração. Este fenómeno foi reproduzido por vários laboratórios e parece constante em diferentes espécies animais(11).

Visto a utilização dos membros ser a alternativa com maior potencial para uma aplicação clínica alargada no futuro, uma vez que o músculo esquelético está facilmente acessível e tem

uma resistência prolongada à isquemia(12), será ao PIRM usando a isquemia dos membros superiores ou inferiores como estímulo remoto que esta monografia vai dar mais relevância.

Em paralelismo com o pré-condicionamento clássico(13), o pré-condicionamento remoto gera duas fases de proteção miocárdica: a fase precoce ou imediata, que dura cerca de quatro horas, à qual se segue uma fase tardia, que surge 24 horas depois do início da isquemia e dura pelo menos 48 horas(14).

A fase precoce leva a alterações imediatas no miocárdio. Observa-se aumento do fluxo diastólico(15) e vasodilatação da artéria coronária descendente anterior(16). Além da redução da área de enfarte, a isquemia transitória de um membro diminui o risco de arritmias aquando da reperfusão(10), tais como extrassístoles, fibrilação e taquicardias ventriculares(17), e preserva a função ventricular esquerda(18, 19).

A segunda janela de proteção, ao contrário da precoce, é dependente da síntese de proteínas e é consistente com a alteração da expressão génica que se observa nos cardiomiócitos(20) e leucócitos(21) no período que se segue à isquemia miocárdica, como será explicado em seguida.

Mecanismos fisiopatológicos

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no PIRM ainda não são totalmente compreendidos mas podem ser divididos em 3 etapas: o efector ou efetores produzidos ou libertados no tecido isquémico, a comunicação entre o território remoto e o miocárdio e, aí, a indução de uma resposta protetora.

Fase Precoce

Primeiro, em resposta à isquemia transitória, são libertadas e/ou produzidas substâncias pelo tecido isquémico. Diversos fatores foram implicados (Tabela I em apêndice), não havendo ainda consenso quanto à importância relativa de cada um. É importante referir que, dependendo do local onde se origina o estímulo (renal, mesentérico ou esquelético) podem estar envolvidos mecanismos de proteção diferentes, o que impede a extrapolação dos dados obtidos com um determinado protocolo experimental para os restantes(22). Um exemplo deste facto é o hexametónio, um antagonista colinérgico que, apesar de anular o efeito da isquemia mesentérica(7), não altera o pré-condicionamento renal(7) ou esquelético(23).

Esses mediadores vão causar o seu efeito por mecanismos neuronais e/ou humorais, existindo evidências científicas para ambos.

A hipótese neuronal considera que substâncias produzidas no território remoto em resposta à isquemia atuam localmente em vias neuronais aferentes e, por ativação de vias eferentes, causam o seu efeito no coração. A favor de um envolvimento das vias neuronais está a necessidade de enervação do membro sujeito a pré-condicionamento. O corte do nervo femoral anula ou atenua a proteção conferida pela isquemia transitória do membro inferior (24, 25). Também o antagonismo nicotínico e a reserpina, que impede a captação de neurotransmissores para as vesículas sinápticas, têm um efeito atenuante sobre o PIRM(10, 14).

A hipótese humoral, por seu lado, postula que são produzidas substâncias pelo estímulo isquêmico que entram na circulação e atingem o miocárdio, exercendo aí o seu efeito. A apoiar esta hipótese está a necessidade de reperfusão do órgão à distância antes do início da isquemia coronária para haver proteção(7, 26). Este facto sugere a existência de um *washout* de substâncias que têm que atingir o coração através da circulação, antes de ocorrer o evento isquêmico, para o proteger. A oclusão da veia femoral anula o PIRM(25), mas resta a dúvida se isto acontece por impedir a chegada de efetores ao miocárdio ou por não permitir uma reperfusão prévia dos tecidos.

Estudos com transplantes cardíacos em modelos animais também apoiam a hipótese humoral. Quando suínos são submetidos a PIRM antes de receberem um coração de dador a limitação da área de enfarte após EAM mantém-se no miocárdio transplantado(27). Como, neste caso, o coração não recebe enervação extrínseca, é provável que se mantenha em circulação um fator humoral que atua no transplante. Também a perfusão de corações “virgens” em Langendorff com plasma de coelhos sujeitos a PIRM levou a uma redução estatisticamente significativa da área de enfarte(11), o que apoia a mesma hipótese, pois existirá uma substância no plasma que causa citoproteção.

Qualquer que seja o mecanismo responsável, o miocárdio mantém uma “memória protetora” pois, mesmo depois de explantado e reperfundido em Langendorff, mantém o efeito do PIRM a que foi sujeito *in vivo*(18).

Apesar de a(s) substância(s) não estar(em) definida(s), o seu efeito nos cardiomiócitos está melhor caracterizado. O passo inicial de proteção parece envolver a PKC do miocárdio.

Após PIRM observa-se translocação da PKC da fração citosólica para a particulada (que inclui membranas, estruturas citosqueléticas, mitocôndrias e núcleo) o que representa a sua ativação(11).

Os canais de potássio dependentes do ATP (K^+_{ATP}) mitocondriais do miocárdio são abertos durante a isquemia transitória do músculo esquelético(18, 28). Estes encontram-se a jusante da PKC no PIM(29) e são dependentes desta para a sua ativação(30). Assim, é provável que agonistas da proteína G iniciem uma cascata de sinalização que leva a cardioproteção via ativação da PKC, com abertura subsequente de canais K^+_{ATP} mitocondriais.

Fisiologicamente, durante a isquemia, com a depleção de ATP decorrente, os canais iônicos perdem a sua função e levam à acumulação de Ca^{2+} intracelular, o que contribui ainda mais para a diminuição de ATP. A sobrecarga mitocondrial de Ca^{2+} dá-se principalmente quando à isquemia se segue a reperfusão. Apesar do fornecimento de O_2 permitir novamente a produção de ATP, a lesão isquêmica e de reperfusão provoca alterações da cadeia de transporte de elétrons das mitocôndrias, o que leva a que estas produzam radicais livres de oxigênio (RLO). O aumento de RLO, Ca^{2+} mitocondrial e a diminuição do potencial transmembranar das mitocôndrias que se seguem à isquemia-reperfusão conduzem à abertura do poro mitocondrial de permeabilidade transitória (PMPT)(31). O PMTP é um canal mitocondrial transmembranar multiproteico que está ausente ou maioritariamente fechado em condições fisiológicas. A abertura do PMTP em resposta à isquemia culmina na rotura da membrana externa mitocondrial. Isto provoca a libertação de proteínas da mitocôndria para o citoplasma, como o citocromo c. Estas provocam a ativação da cascata das caspases o que, juntamente com os baixos níveis de ATP e alterações da homeostasia iónica, causa rotura da membrana plasmática e morte celular(32).

A abertura dos canais $mitoK^+_{ATP}$ via PKC estará envolvida na cardioproteção ao contrariar estes mecanismos. A sua ativação despolariza as mitocôndrias(33), logo reduz a captação de Ca^{2+} e os seus níveis durante a reperfusão, mantendo a integridade dos organelos celulares. Diminui também a atividade dos canais iônicos dependentes de voltagem e conserva ATP durante a isquemia pois reduz a sua hidrólise(34, 35). Durante o pré-condicionamento, aumenta a produção de RLO(28) o que, além de possivelmente diminuir a sua concentração durante a isquemia subsequente(36), aumenta a produção de enzimas antioxidantes, que mantêm a função mitocondrial e diminuem a apoptose(37).

A importância da PKC não se restringe ao seu efeito nos K^+_{ATP} mitocondriais, atuando também no PMPT. Durante o pré-condicionamento, a PKC forma um complexo com o PMPT e impede a sua abertura, inibindo assim a apoptose dos cardiomiócitos aquando da isquemia-reperusão(38).

Fase tardia

Além das alterações imediatas, é provável que a janela tardia de proteção seja desencadeada por modificações da expressão de genes envolvidos na resposta do miocárdio a lesões oxidativas e inflamatórias.

As reações inflamatórias estão aumentadas durante reperusão e os polimorfonucleares que se acumulam no miocárdio parecem contribuir para o dano cardíaco por libertação de RLO, proteases e leucotrienos(39) Em humanos, o PIRM leva a alterações genéticas anti-inflamatórias nos leucócitos circulantes, com supressão de proteínas envolvidas na quimiotaxia, adesão, migração, exocitose, apoptose e imunidade inata, nos primeiros 15 minutos após o estímulo e, principalmente, depois de 24 horas, aquando da janela tardia de proteção. (21)

Além do seu papel na modulação da função mitocondrial, como referido anteriormente, a PKC está também envolvida na regulação da expressão de genes(40), e é possível que seja responsável pelas alterações que ocorrem na janela tardia de proteção.

Quando comparados com cardiomiócitos nos primeiros 15 minutos após PIRM, 24 horas depois observou-se que a expressão de genes envolvidos na citoproteção (Hsp73) e proteção contra o stress oxidativo (Hadhsc, Prdx4 e Fabp4) estava aumentada, enquanto a de vários genes pró-inflamatórios (Egr-1, Dusp 1 e 6) estava diminuída (20).

Li *et al*(19) demonstraram o envolvimento do NF- κ B no PIRM. O NF- κ B é um fator de transcrição redox-sensível que regula vários genes inflamatórios, como a síntese de NO indutível (iNOS) e a cicloxigenase indutível. Apesar da ativação do NF- κ B durante a lesão de isquemia-reperusão ter efeitos nefastos, já que aumenta as moléculas de adesão leucocitárias, a produção de citocinas e quimiocinas e também o tamanho do enfarte(41), a sua ativação após o PIRM leva a uma resposta adaptativa no coração em 24 horas. Isto acontece porque, paralelamente, há um aumento do seu próprio inibidor, o iNF- κ B, que atenua a sua ativação após a reperusão, levando à diminuição do tamanho do enfarte e à melhoria da função ventricular esquerda. Depois do pré-condicionamento também se observa um aumento gradual do mRNA da iNOS, que atinge o nível máximo em 24 horas. Em ratinhos *knock-out* para os genes do NF- κ B e da iNOS não se verificou adaptação à isquemia.

Assim, o pré-condicionamento pode diminuir a resposta inflamatória durante a reperfusão porque a indução do NF- κ B aumenta o seu próprio inibidor e leva à transcrição da iNOS. Com a indução da iNOS, aumenta o NO produzido. O seu papel na fase tardia não é conhecido, mas provavelmente é dependente de efeitos anti-apoptóticos e anti-inflamatórios(42, 43).

Como os dados apresentados anteriormente indicam, apesar das muitas propostas, não existe atualmente consenso em relação aos mecanismos fisiopatológicos que levam à cardioproteção, sendo a continuação da investigação científica imprescindível para aprofundar o nosso conhecimento.

Implicações Clínicas

Com a maior disponibilidade de dados experimentais e a melhor compreensão dos seus mecanismos, aumentou também o interesse na aplicação clínica do PIRM, existindo à data da elaboração desta monografia, segundo a base de dados disponível em *clinicaltrials.gov*, mais de 60 ensaios clínicos a decorrer sobre o tema. A confirmar-se a reprodutibilidade dos resultados laboratoriais na prática clínica, o PIRM utilizando um braçal nos membros representaria um método simples, rápido, virtualmente sem custos, não invasivo e não farmacológico, passível de se aplicar antes de intervenções cirúrgicas em que é de prever a interrupção do fluxo coronário.

Em primeiro lugar, é necessário considerar as diferenças óbvias entre a prática laboratorial e a clínica. A maioria dos estudos foram efetuados em animais saudáveis, mas em ensaios clínicos a heterogeneidade da população deve ser levada em conta. A faixa etária mais avançada da população que poderia beneficiar do PIRM pode impor limitações à sua aplicação(44), pois é possível que, com o envelhecimento, o tecido cardíaco perca a sensibilidade ao pré-condicionamento(45), tornando-se assim ineficaz. As próprias comorbilidades dos doentes podem influenciar o resultado. Um exemplo disto é a angina de peito que, sendo uma isquemia subletal e transitória, pode simular um pré-condicionamento. Nestes indivíduos, teoricamente, o PIRM pode não demonstrar resultados porque já estão intrinsecamente protegidos. De facto, doentes com angina nas 48 horas que antecedem o enfarte têm melhor prognóstico que os restantes(46, 47).

Os primeiros ensaios clínicos realizados não foram animadores. Iliodromitis e col.(48) não obtiveram resultados favoráveis com o uso de isquemia bilateral dos membros superiores

em doentes com angina estável por doença coronária de um vaso, que foram submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) eletiva para colocação de *stent*. No grupo experimental observou-se um aumento da CK-MB e da troponina I, principalmente nos indivíduos não medicados com estatinas. Os autores propõem que tal facto resultou de um aumento do estado inflamatório após a isquemia esquelética que, na ausência de estatinas, potenciou a lesão de isquemia-reperfusão no miocárdio. De facto, o uso de isquemia bilateral simultânea dos membros superiores pode ter sido um estímulo demasiado intenso e não benéfico para o organismo e não está de acordo com a maioria dos resultados demonstrados experimentalmente, que utilizam como desencadeadora a isquemia de apenas um membro.

Assim, antes de iniciar esta nova etapa, é fundamental definir o estímulo isquémico a utilizar, bem como o membro escolhido, o número de ciclos e o tempo de isquemia e reperfusão. O primeiro ensaio clínico com dimensões consideráveis foi realizado após testar um modelo suíno de cirurgia coronária com circulação extracorporeal (CEC) sujeito a PIRM com sucesso, no qual se registaram menores níveis de troponina I pós-operatória, menor duração de acidose láctica, menor resistência vascular pulmonar e coronária e menor pressão inspiratória máxima(49). Optou-se por cinco minutos de isquemia seguidos de cinco minutos de reperfusão, com repetição deste ciclo um total de quatro vezes. Desde então, este protocolo tornou-se *standard* e a mesma equipa aplicou-o em crianças que foram submetidas a cirurgia para correção de defeitos cardíacos congénitos(50). Nestas foi induzida isquemia no membro inferior usando a insuflação de um braçal durante cinco minutos seguida de cinco minutos de reperfusão, repetindo o ciclo duas vezes. No pós-operatório, o grupo pré-condicionado apresentou menores níveis de troponina I, menor necessidade de agentes inotrópicos e menor resistência das vias respiratórias.

Aplicando os mesmos princípios a adultos sujeitos a cirurgia coronária eletiva, Hausenloy *et al* obtiveram resultados semelhantes(51). Usando como *endpoint* os níveis de troponina T nas primeiras 72 horas pós-operatórias, detetaram a sua diminuição no grupo pré-condicionado em comparação com o grupo controlo, com uma redução da área sob a curva de 43%.

Desde então, vários estudos foram efetuados, com resultados demonstrados em cirurgia coronária (com e sem CEC), reparação de aneurismas da aorta abdominal, substituição de válvulas cardíacas e ICP (tabela II em apêndice). O *endpoint* principal na maioria dos casos foi o nível de troponinas no período pós-operatório, pois sabe-se que níveis de troponina I(52)

e troponina T(53) pós-operatórios aumentados estão relacionados com pior prognóstico a curto e a longo prazo, sendo proporcionais à área de enfarte(54, 55).

Curiosamente, os resultados entre os estudos não foram uniformes, e esta diferença pode ser explicada pelo regime anestésico utilizado. Os dois estudos com resultados negativos utilizaram propofol em todos os doentes para a manutenção da anestesia, enquanto que apenas um dos que demonstraram resultados positivos o fez, tendo nos restantes sido utilizados agentes voláteis. Kottenberg e col.(56) compararam grupos de doentes sujeitos a PIRM com diferentes regimes anestésicos durante cirurgia de cirurgia coronária com CEC. Não encontraram diferenças pós-operatórias quando o agente anestésico utilizado para manutenção era propofol, mas quando era aplicado o isoflurano observou-se uma redução da troponina I (valor máximo, valor total e área sob a curva). Esta observação é consistente com o facto dos agentes anestésicos voláteis terem efeitos pré-condicionantes intrínsecos(57). Assim, é possível que a cardioproteção só se torne evidente após um efeito aditivo ou sinérgico entre a isquemia esquelética e a anestesia utilizada ou então que seja anulada pelo propofol.

Para estudos futuros, é necessário esclarecer determinados aspetos acerca do PIRM. Tal como referido anteriormente, é fundamental definir a duração e o número de ciclos do estímulo isquémico ideal para desencadear pré-condicionamento com intensidade máxima. O local remoto escolhido pode influenciar o efeito final. Por exemplo, dadas as diferentes massas musculares dos membros superiores e inferiores, é possível que a potência do estímulo desencadeada por cada um deles seja diferente(58). Também são necessários estudos a longo prazo para avaliar se os possíveis benefícios do PIRM se mantêm. Só com estes pontos bem definidos será possível uma investigação uniformizada e uma transposição dos resultados para a prática clínica com ensaios clínicos equiparáveis entre si.

Além da possível aplicação cirúrgica, o conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos do PIRM pode levar ao desenvolvimento de fármacos que, usando os mesmos mecanismos, reproduzam o seu efeito. Desta forma, doentes com elevado risco cardiovascular poderiam beneficiar de uma abordagem terapêutica que os mantivesse pré-condicionados farmacologicamente. Por outro lado, a melhor compreensão dos mecanismos do pré-condicionamento pode levar à alteração de algumas práticas clínicas atuais. Por exemplo, será que doentes com isquemia não cardíaca, como claudicação intermitente, terão uma maior janela para terapia trombolítica após EAM com supradesnivelamento de ST?(59) Ou o uso de sulfonilureias, anti-diabéticos orais que atuam por inibição dos canais K^+_{ATP} , impedirá o

PIRM? De facto, o uso destes fármacos está associado a maior mortalidade após EAM(60), que pode ser decorrente da interrupção do efeito do pré-condicionamento nos cardiomiócitos(61) que, como referido anteriormente, envolve a abertura dos mesmos canais. As novas sulfonilureias, como a gliclazida, mais específicas para as células β pancreáticas, parecem não causar alterações da mortalidade cardiovascular(62).

Uma área aliciante para o uso de PIRM é a transplantação cardíaca. Antes do transplante, o órgão em causa está sujeito a períodos variáveis de isquemia e, consequentemente, há lesão de isquemia-reperfusão no recetor(63). Apesar de, pelo menos no caso do PIM clássico, o pré-condicionamento ser anulado após morte-cerebral(64), sabe-se que este é transferido para o coração se for efetuado no recetor mesmo antes de o coração ser transplantado(27), o que oferece uma janela de oportunidade para intervir.

Perspetivas Futuras

Na última década, estudos em relação às características temporais do PIRM permitiram a descrição de dois novos fenómenos: per-condicionamento e pós-condicionamento isquémico remoto do miocárdio.

O pós-condicionamento envolve a aplicação dos ciclos de isquemia no membro logo após o início da reperfusão do miocárdio e parece ter um efeito citoprotetor semelhante ao PIRM(65).

O per-condicionamento consiste na imposição do estímulo isquémico remoto durante a isquemia do miocárdio, antes da reperfusão(66). Apresenta implicações clínicas aliciantes, pois, ao excluir a necessidade de prever a isquemia coronária, possibilita a sua aplicação em situações agudas, como no EAM. Um ensaio clínico publicado em 2010 na *Lancet*(67) colocou esta possibilidade em prática. Cerca de 330 doentes com EAMSST foram randomizados em dois grupos, num dos quais se aplicou PIRM através da insuflação de um braçal no membro superior durante quatro ciclos de cinco minutos com cinco minutos de reperfusão entre eles. Este protocolo foi realizado na viatura de emergência médica durante o transporte para a unidade de cuidados de saúde, onde foi depois realizada ICP para revascularização. Trinta dias após o evento, o volume de miocárdio viável, quando comparado com a área em risco de necrose, estava aumentado no grupo intervencionado.

A proteção da lesão de isquemia-reperfusão pelo pré-condicionamento não se limita ao miocárdio. Os últimos anos têm visto um crescimento exponencial na investigação deste

fenômeno e, atualmente, já estão descritos, entre outros, pré-condicionamento hepático por isquemia muscular esquelética(68) e pulmonar por isquemia intestinal transitória(69).

Conclusão

O pré-condicionamento isquêmico remoto do miocárdio parece fazer parte de uma complexa rede de interações intra e inter-órgãos através da qual o organismo gera estímulos citoprotetores que aumentam a sua resistência à isquemia. No futuro, a melhor compreensão dos mecanismos subjacentes a este fenômeno poderá permitir tirar proveito dos seus efeitos e causar um impacto significativo na prática clínica.

Conflitos de Interesse

O autor declara não possuir conflitos de interesse relativamente ao presente artigo.

Referências Bibliográficas

1. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation*. 2004 Mar 16;109(10):1223-5.
2. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.Review]. 2000 Feb;190(3):255-66.
3. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1986 Nov;74(5):1124-36.
4. Miyazaki T, Zipes DP. Protection against autonomic denervation following acute myocardial infarction by preconditioning ischemia. *Circulation research*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1989 Mar;64(3):437-48.
5. Li GC, Vasquez JA, Gallagher KP, Lucchesi BR. Myocardial protection with preconditioning. *Circulation*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1990 Aug;82(2):609-19.
6. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*. 1993 Mar;87(3):893-9.
7. Gho BC, Schoemaker RG, van den Doel MA, Duncker DJ, Verdouw PD. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation*. 1996 Nov 1;94(9):2193-200.
8. Walsh SR, Tang T, Sadat U, Dutka DP, Gaunt ME. Cardioprotection by remote ischaemic preconditioning. *Br J Anaesth*. 2007 Nov;99(5):611-6.
9. Birnbaum Y, Hale SL, Kloner RA. Ischemic preconditioning at a distance: reduction of myocardial infarct size by partial reduction of blood supply combined with rapid stimulation of the gastrocnemius muscle in the rabbit. *Circulation*. 1997 Sep 2;96(5):1641-6.
10. Oxman T, Arad M, Klein R, Avazov N, Rabinowitz B. Limb ischemia preconditions the heart against reperfusion tachyarrhythmia. *Am J Physiol*. 1997 Oct;273(4 Pt 2):H1707-12.
11. Shimizu M, Tropak M, Diaz RJ, Suto F, Surendra H, Kuzmin E, et al. Transient limb ischaemia remotely preconditions through a humoral mechanism acting directly on the myocardium: evidence suggesting cross-species protection. *Clin Sci (Lond)*. 2009 Sep;117(5):191-200.

12. Blaisdell FW. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. *Cardiovasc Surg.* [Review]. 2002 Dec;10(6):620-30.
13. Baxter GF, Goma FM, Yellon DM. Characterisation of the infarct-limiting effect of delayed preconditioning: timecourse and dose-dependency studies in rabbit myocardium. *Basic research in cardiology.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1997 Jun;92(3):159-67.
14. Loukogeorgakis SP, Panagiotidou AT, Broadhead MW, Donald A, Deanfield JE, MacAllister RJ. Remote ischemic preconditioning provides early and late protection against endothelial ischemia-reperfusion injury in humans: role of the autonomic nervous system. *Journal of the American College of Cardiology.* [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Aug 2;46(3):450-6.
15. Zhou K, Yang B, Zhou XM, Tan CM, Zhao Y, Huang C, et al. Effects of remote ischemic preconditioning on the flow pattern of the left anterior descending coronary artery in normal subjects. *Int J Cardiol.* 2007 Nov 30;122(3):250-1.
16. Shimizu M, Konstantinov IE, Kharbanda RK, Cheung MH, Redington AN. Effects of intermittent lower limb ischaemia on coronary blood flow and coronary resistance in pigs. *Acta Physiol (Oxf).* 2007 Jun;190(2):103-9.
17. Hajrasouliha AR, Tavakoli S, Ghasemi M, Jabejdar-Maralani P, Sadeghipour H, Ebrahimi F, et al. Endogenous cannabinoids contribute to remote ischemic preconditioning via cannabinoid CB2 receptors in the rat heart. *Eur J Pharmacol.* 2008 Jan 28;579(1-3):246-52.
18. Kristiansen SB, Henning O, Kharbanda RK, Nielsen-Kudsk JE, Schmidt MR, Redington AN, et al. Remote preconditioning reduces ischemic injury in the explanted heart by a KATP channel-dependent mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005 Mar;288(3):H1252-6.
19. Li G, Labruto F, Sirsjo A, Chen F, Vaage J, Valen G. Myocardial protection by remote preconditioning: the role of nuclear factor kappa-B p105 and inducible nitric oxide synthase. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 Nov;26(5):968-73.
20. Konstantinov IE, Arab S, Li J, Coles JG, Boscarino C, Mori A, et al. The remote ischemic preconditioning stimulus modifies gene expression in mouse myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Nov;130(5):1326-32.
21. Konstantinov IE, Arab S, Kharbanda RK, Li J, Cheung MM, Cherepanov V, et al. The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiol Genomics.* [Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004 Sep 16;19(1):143-50.

22. Liem DA, te Lintel Hekkert M, Manintveld OC, Boomsma F, Verdouw PD, Duncker DJ. Myocardium tolerant to an adenosine-dependent ischemic preconditioning stimulus can still be protected by stimuli that employ alternative signaling pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Mar;288(3):H1165-72.
23. Chen XG, Wu BY, Wang JK, Bai T. [Mechanism of the protective effects of noninvasive limbs preconditioning on myocardial ischemia-reperfusion injury]. *Chin Med J (Engl)*. 2005 Oct 20;118(20):1723-7.
24. Dong JH, Liu YX, Ji ES, He RR. [Limb ischemic preconditioning reduces infarct size following myocardial ischemia-reperfusion in rats]. *Sheng Li Xue Bao*. 2004 Feb 25;56(1):41-6.
25. Lim SY, Yellon DM, Hausenloy DJ. The neural and humoral pathways in remote limb ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol*. 2010 Sep;105(5):651-5.
26. Weinbrenner C, Nelles M, Herzog N, Sarvary L, Strasser RH. Remote preconditioning by infrarenal occlusion of the aorta protects the heart from infarction: a newly identified non-neuronal but PKC-dependent pathway. *Cardiovasc Res*. 2002 Aug 15;55(3):590-601.
27. Konstantinov IE, Li J, Cheung MM, Shimizu M, Stokoe J, Kharbanda RK, et al. Remote ischemic preconditioning of the recipient reduces myocardial ischemia-reperfusion injury of the denervated donor heart via a Katp channel-dependent mechanism. *Transplantation*. 2005 Jun 27;79(12):1691-5.
28. Shahid M, Tauseef M, Sharma KK, Fahim M. Brief femoral artery ischaemia provides protection against myocardial ischaemia-reperfusion injury in rats: the possible mechanisms. *Exp Physiol*. 2008 Aug;93(8):954-68.
29. Ohnuma Y, Miura T, Miki T, Tanno M, Kuno A, Tsuchida A, et al. Opening of mitochondrial K(ATP) channel occurs downstream of PKC-epsilon activation in the mechanism of preconditioning. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. [In Vitro Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2002 Jul;283(1):H440-7.
30. Wang Y, Takashi E, Xu M, Ayub A, Ashraf M. Downregulation of protein kinase C inhibits activation of mitochondrial K(ATP) channels by diazoxide. *Circulation*. [In Vitro Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2001 Jul 3;104(1):85-90.
31. Murphy E, Steenbergen C. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. *Physiol Rev*. [Research Support, N.I.H., Intramural Review]. 2008 Apr;88(2):581-609.

32. Heusch G, Boengler K, Schulz R. Inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening: the Holy Grail of cardioprotection. *Basic research in cardiology*. [Editorial]. 2010 Mar;105(2):151-4.
33. Murata M, Akao M, O'Rourke B, Marban E. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels attenuate matrix Ca^{2+} overload during simulated ischemia and reperfusion: possible mechanism of cardioprotection. *Circulation research*. [In Vitro Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2001 Nov 9;89(10):891-8.
34. Dos Santos P, Kowaltowski AJ, Laclau MN, Seetharaman S, Paucek P, Boudina S, et al. Mechanisms by which opening the mitochondrial ATP- sensitive K^{+} channel protects the ischemic heart. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. [In Vitro Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2002 Jul;283(1):H284-95.
35. Vander Heide RS, Hill ML, Reimer KA, Jennings RB. Effect of reversible ischemia on the activity of the mitochondrial ATPase: relationship to ischemic preconditioning. *Journal of molecular and cellular cardiology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1996 Jan;28(1):103-12.
36. Ardehali H, O'Rourke B. Mitochondrial $\text{K}(\text{ATP})$ channels in cell survival and death. *Journal of molecular and cellular cardiology*. [Review]. 2005 Jul;39(1):7-16.
37. Chen YS, Chien CT, Ma MC, Tseng YZ, Lin FY, Wang SS, et al. Protection "outside the box" (skeletal remote preconditioning) in rat model is triggered by free radical pathway. *J Surg Res*. 2005 Jun 1;126(1):92-101.
38. Baines CP, Song CX, Zheng YT, Wang GW, Zhang J, Wang OL, et al. Protein kinase Cepsilon interacts with and inhibits the permeability transition pore in cardiac mitochondria. *Circulation research*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2003 May 2;92(8):873-80.
39. Hansen PR. Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 1995 Mar 15;91(6):1872-85.
40. Kawata H, Yoshida K, Kawamoto A, Kurioka H, Takase E, Sasaki Y, et al. Ischemic preconditioning upregulates vascular endothelial growth factor mRNA expression and neovascularization via nuclear translocation of protein kinase C epsilon in the rat ischemic myocardium. *Circulation research*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2001 Apr 13;88(7):696-704.

41. Frangogiannis NG. The immune system and cardiac repair. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society*. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. 2008 Aug;58(2):88-111.
42. Kim YM, Kim TH, Seol DW, Talanian RV, Billiar TR. Nitric oxide suppression of apoptosis occurs in association with an inhibition of Bcl-2 cleavage and cytochrome c release. *J Biol Chem*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1998 Nov 20;273(47):31437-41.
43. Kim YM, Talanian RV, Li J, Billiar TR. Nitric oxide prevents IL-1beta and IFN-gamma-inducing factor (IL-18) release from macrophages by inhibiting caspase-1 (IL-1beta-converting enzyme). *J Immunol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1998 Oct 15;161(8):4122-8.
44. Hausenloy DJ, Baxter G, Bell R, Botker HE, Davidson SM, Downey J, et al. Translating novel strategies for cardioprotection: the Hatter Workshop Recommendations. *Basic research in cardiology*. [Congresses]. 2010 Nov;105(6):677-86.
45. Boengler K, Schulz R, Heusch G. Loss of cardioprotection with ageing. *Cardiovascular research*. [Review]. 2009 Jul 15;83(2):247-61.
46. Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, Davis VG, Junio L, Matthews RV, et al. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning? *Circulation*. [Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1995 Jan 1;91(1):37-45.
47. Ottani F, Galvani M, Ferrini D, Sorbello F, Limonetti P, Pantoli D, et al. Prodromal angina limits infarct size. A role for ischemic preconditioning. *Circulation*. 1995 Jan 15;91(2):291-7.
48. Iliodromitis EK, Kyrzopoulos S, Paraskevaidis IA, Kolocassides KG, Adamopoulos S, Karavolias G, et al. Increased C reactive protein and cardiac enzyme levels after coronary stent implantation. Is there protection by remote ischaemic preconditioning? *Heart*. 2006 Dec;92(12):1821-6.
49. Kharbanda RK, Li J, Konstantinov IE, Cheung MM, White PA, Frndova H, et al. Remote ischaemic preconditioning protects against cardiopulmonary bypass-induced tissue injury: a preclinical study. *Heart*. 2006 Oct;92(10):1506-11.
50. Cheung MM, Kharbanda RK, Konstantinov IE, Shimizu M, Frndova H, Li J, et al. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *Journal of the American College of Cardiology*. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Jun 6;47(11):2277-82.

51. Hausenloy DJ, Mwamure PK, Venugopal V, Harris J, Barnard M, Grundy E, et al. Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Aug 18;370(9587):575-9.
52. Fellahi JL, Gue X, Richomme X, Monier E, Guillou L, Riou B. Short- and long-term prognostic value of postoperative cardiac troponin I concentration in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*. [Clinical Trial]. 2003 Aug;99(2):270-4.
53. Kathiresan S, Servoss SJ, Newell JB, Trani D, MacGillivray TE, Lewandrowski K, et al. Cardiac troponin T elevation after coronary artery bypass grafting is associated with increased one-year mortality. *The American journal of cardiology*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004 Oct 1;94(7):879-81.
54. Steen H, Giannitsis E, Futterer S, Merten C, Juenger C, Katus HA. Cardiac troponin T at 96 hours after acute myocardial infarction correlates with infarct size and cardiac function. *Journal of the American College of Cardiology*. [Evaluation Studies]. 2006 Dec 5;48(11):2192-4.
55. Vasile VC, Babuin L, Giannitsis E, Katus HA, Jaffe AS. Relationship of MRI-determined infarct size and cTnI measurements in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Clin Chem*. [Letter]. 2008 Mar;54(3):617-9.
56. Kottenberg E, Thielmann M, Bergmann L, Heine T, Jakob H, Heusch G, et al. Protection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass graft surgery with isoflurane but not propofol - a clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012 Jan;56(1):30-8.
57. Toller WG, Kersten JR, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Sevoflurane reduces myocardial infarct size and decreases the time threshold for ischemic preconditioning in dogs. *Anesthesiology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1999 Nov;91(5):1437-46.
58. Hong DM, Mint JJ, Kim JH, Sohn IS, Lim TW, Lim YJ, et al. The effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2010 Sep;38(5):924-9.
59. Gunaydin B, Cakici I, Soncul H, Kalaycioglu S, Cevik C, Sancak B, et al. Does remote organ ischaemia trigger cardiac preconditioning during coronary artery surgery? *Pharmacol Res*. 2000 Apr;41(4):493-6.
60. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *DIGAMI*

(Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *Bmj*. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial

Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1997 May 24;314(7093):1512-5.

61. Cleveland JC, Jr., Meldrum DR, Cain BS, Banerjee A, Harken AH. Oral sulfonylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. Two paradoxes revisited. *Circulation*. [In Vitro Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1997 Jul 1;96(1):29-32.

62. Loubani M, Fowler A, Standen NB, Galinanes M. The effect of gliclazide and glibenclamide on preconditioning of the human myocardium. *European journal of pharmacology*. [In Vitro Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 May 16;515(1-3):142-9.

63. Wood KJ, Goto R. Mechanisms of rejection: current perspectives. *Transplantation*. [Editorial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Jan 15;93(1):1-10.

64. Kirsch M, Farhat F, Garnier JP, Loisanse D. Acute brain death abolishes the cardioprotective effects of ischemic preconditioning in the rabbit. *Transplantation*. [Comparative Study]. 2000 May 27;69(10):2013-9.

65. Andreka G, Vertesaljai M, Szantho G, Font G, Piroth Z, Fontos G, et al. Remote ischaemic postconditioning protects the heart during acute myocardial infarction in pigs. *Heart*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Jun;93(6):749-52.

66. Schmidt MR, Smerup M, Konstantinov IE, Shimizu M, Li J, Cheung M, et al. Intermittent peripheral tissue ischemia during coronary ischemia reduces myocardial infarction through a KATP-dependent mechanism: first demonstration of remote ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Apr;292(4):H1883-90.

67. Botker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Bottcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet*. 2010 Feb 27;375(9716):727-34.

68. Abu-Amara M, Yang SY, Quaglia A, Rowley P, de Mel A, Tapuria N, et al. Nitric oxide is an essential mediator of the protective effects of remote ischaemic preconditioning in a mouse model of liver ischaemia/reperfusion injury. *Clinical science*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011 Sep;121(6):257-66.

69. Avgerinos ED, Kostopanagiotou G, Costopanagiotou C, Kopanakis N, Andreadou I, Lekka M, et al. Intestinal preconditioning ameliorates ischemia-reperfusion induced acute lung injury in rats: an experimental study. *The Journal of surgical research*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 May 15;160(2):294-301.

70. Takaoka A, Nakae I, Mitsunami K, Yabe T, Morikawa S, Inubushi T, et al. Renal ischemia/reperfusion remotely improves myocardial energy metabolism during myocardial ischemia via adenosine receptors in rabbits: effects of "remote preconditioning". *J Am Coll Cardiol*. 1999 Feb;33(2):556-64.
71. Pell TJ, Baxter GF, Yellon DM, Drew GM. Renal ischemia preconditions myocardium: role of adenosine receptors and ATP-sensitive potassium channels. *The American journal of physiology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1998 Nov;275(5 Pt 2):H1542-7.
72. Liem DA, Verdouw PD, Ploeg H, Kazim S, Duncker DJ. Sites of action of adenosine in interorgan preconditioning of the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Jul;283(1):H29-37.
73. Ding YF, Zhang MM, He RR. Role of renal nerve in cardioprotection provided by renal ischemic preconditioning in anesthetized rabbits. *Sheng Li Xue Bao*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2001 Feb;53(1):7-12.
74. Schoemaker RG, van Heijningen CL. Bradykinin mediates cardiac preconditioning at a distance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000 May;278(5):H1571-6.
75. Wolfrum S, Schneider K, Heidbreder M, Nienstedt J, Dominiak P, Dendorfer A. Remote preconditioning protects the heart by activating myocardial PKCepsilon-isoform. *Cardiovasc Res*. 2002 Aug 15;55(3):583-9.
76. Wolfrum S, Nienstedt J, Heidbreder M, Schneider K, Dominiak P, Dendorfer A. Calcitonin gene related peptide mediates cardioprotection by remote preconditioning. *Regul Pept*. 2005 Apr 15;127(1-3):217-24.
77. Xiao L, Lu R, Hu CP, Deng HW, Li YJ. Delayed cardioprotection by intestinal preconditioning is mediated by calcitonin gene-related peptide. *European journal of pharmacology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2001 Sep 14;427(2):131-5.
78. Tang ZL, Dai W, Li YJ, Deng HW. Involvement of capsaicin-sensitive sensory nerves in early and delayed cardioprotection induced by a brief ischaemia of the small intestine. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1999 Mar;359(3):243-7.
79. Dickson EW, Tubbs RJ, Porcaro WA, Lee WJ, Blehar DJ, Carraway RE, et al. Myocardial preconditioning factors evoke mesenteric ischemic tolerance via opioid receptors and K(ATP) channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Jul;283(1):H22-8.
80. Patel HH, Moore J, Hsu AK, Gross GJ. Cardioprotection at a distance: mesenteric artery occlusion protects the myocardium via an opioid sensitive mechanism. *Journal of*

molecular and cellular cardiology. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2002 Oct;34(10):1317-23.

81. Zhang SZ, Wang NF, Xu J, Gao Q, Lin GH, Bruce IC, et al. Kappa-opioid receptors mediate cardioprotection by remote preconditioning. *Anesthesiology*. 2006 Sep;105(3):550-6.

82. Weinbrenner C, Schulze F, Sarvary L, Strasser RH. Remote preconditioning by infrarenal aortic occlusion is operative via delta1-opioid receptors and free radicals in vivo in the rat heart. *Cardiovasc Res*. 2004 Feb 15;61(3):591-9.

83. Ali ZA, Callaghan CJ, Lim E, Ali AA, Nouraei SA, Akthar AM, et al. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial and renal injury after elective abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Circulation*. [Comparative Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Sep 11;116(11 Suppl):I98-105.

84. Hoole SP, Heck PM, Sharples L, Khan SN, Duehmke R, Densem CG, et al. Cardiac Remote Ischemic Preconditioning in Coronary Stenting (CRISP Stent) Study: a prospective, randomized control trial. *Circulation*. 2009 Feb 17;119(6):820-7.

85. Li L, Luo W, Huang L, Zhang W, Gao Y, Jiang H, et al. Remote perconditioning reduces myocardial injury in adult valve replacement: a randomized controlled trial. *J Surg Res*. 2010 Nov;164(1):e21-6.

86. Thielmann M, Kottenberg E, Boengler K, Raffelsieper C, Neuhaeuser M, Peters J, et al. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial injury after coronary artery bypass surgery with crystalloid cardioplegic arrest. *Basic Res Cardiol*. 2010 Sep;105(5):657-64.

87. Rahman IA, Mascaro JG, Steeds RP, Frenneaux MP, Nightingale P, Gosling P, et al. Remote ischemic preconditioning in human coronary artery bypass surgery: from promise to disappointment? *Circulation*. 2010 Sep 14;122(11 Suppl):S53-9.

88. Karuppasamy P, Chaubey S, Dew T, Musto R, Sherwood R, Desai J, et al. Remote intermittent ischemia before coronary artery bypass graft surgery: a strategy to reduce injury and inflammation? *Basic Res Cardiol*. 2011 Jun;106(4):511-9.

89. Venugopal V, Hausenloy DJ, Ludman A, Di Salvo C, Kolvekar S, Yap J, et al. Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery with cold-blood cardioplegia: a randomised controlled trial. *Heart*. 2009 Oct;95(19):1567-71.

Apêndices

Tabela I – Substâncias implicadas no desenvolvimento do pré-condicionamento isquémico remoto do miocárdio.

Isquemia Renal	Isquemia Mesentérica	Isquemia Esquelética
Adenosina(70-73)	Bradicinina(74, 75)	Opióides(11, 81, 82)
	Canabinóides(17)	NO(23, 28)
	CGRP(76-78)	Noradrenalina(10)
	Opióides(79, 80)	RLO(28, 37, 82)

Abreviaturas: CGRP – *Calcitonin gene-related peptide*; NO – Óxido Nítrico; RLO – Radicais Livres de Oxigénio.

Tabela II – Ensaio clínico com aplicação do PIRM (duração do tempo de isquemia em minutos).

Ensaio Clínico	Procedimento Cirúrgico	Estímulo Isquêmico	Agentes Anestésicos Utilizados	Resultados
Cheung (2006)(50)	Reparação de defeitos cardíacos congênitos em crianças, com recurso a CEC.	MI 4x(5I+5R)	Indução com sevoflurane e manutenção com isoflurane + fentanil	Menor nível de troponina I, menores necessidades inotrópicas às 3 e 6 horas pós-operatórias e menor resistência nas vias aéreas às 6 horas.
Ali (2007)(83)	Reparação de aneurisma da aorta abdominal em cirurgia aberta.	AIC 2x(10I+10R) 1º ciclo à direita, 2º à esquerda.	Indução com propofol e remifentanil, manutenção com desflurano.	Redução da Troponina I e creatinina sérica. Menor incidência de EAM e duração do internamento na UCI.
Hausenloy (2007)(51)	Cirurgia coronária eletiva com CEC.	MS Direito 3x(5I+5R)	Indução com midazolam, propofol e etomidato ou fentanil, manutenção com propofol.	Redução da Troponina T às 6, 12, 24 e 48 horas pós-operatórias, diminuição em 43% da ASC.
Hoole (2009)(84)	ICP eletiva em adultos com doença coronária.	MS 3x(5I+5R)	Não aplicável.	Diminuição da cTnI e alterações do segmento ST. Menor incidência de desconforto torácico pós-operatório e eventos cardíacos/cerebrais aos 6 meses.
Hong (2010)(58)	Cirurgia coronária eletiva sem CEC.	MS 4x(5I+5R)	Indução com midazolam e sufentanil, manutenção com sevoflurano e remifentanil.	Redução não estatisticamente significativa da Troponina I
Li (2010)(85)	Substituição valvular por valvulopatia reumática.	MI Direito 3x(4I+4R)	Indução com midazolam, manutenção com fentanil e isoflurane.	Redução da cTnI e menor incidência de fibrilação ventricular pós-operatória.
Thielmann (2010)(86)	Cirurgia coronária eletiva com CEC em adultos com doença coronária de três vasos.	MS Esquerdo 3x(5I+5R)	Indução com sufentanil e etomidato, manutenção com isoflurane ou propofol.	Redução da cTnI (máxima, total e ASC) pós-operatória.

Rahman (2010)(87)	Cirurgia coronária eletiva ou urgente com CEC em adultos com doença coronária em mais que um vaso.	MS 3x(5I+5R)	Indução com etomidato e fentanil, manutenção com propofol e alfentanil, suplementada com enflurano ou sevoflurano durante o CPB.	Sem diferenças entre os grupos.
Kottenberg (2011)(56)	Cirurgia coronária eletiva com CEC em adultos com doença coronária de três vasos.	MSE 3x(5I+5R)	Indução com sufentanil e etomidato, manutenção com isoflurano ou propofol.	Diminuição da cTnI (máxima, total e ASC) com isoflurano mas não propofol.
Karuppasamy (2011)(88)	Cirurgia coronária eletiva com CEC.	MS Esquerdo 3x(5I+5R)	Indução com remifentanil e propofol, manutenção com isoflurano antes do CPB e propofol durante e após este.	Sem diferenças na cTnI, BNP, CK-MB, concentração venosa central de citocinas ou fatores de crescimento.
Venugopal (2011)(89)	Cirurgia coronária eletiva com CEC.	MS Direito 3x(5I+5R)	Indução com midazolam e etomidato ou propofol, manutenção com propofol ou agentes voláteis.	Redução da troponina T total nas 72 horas pós-operatórias.

Abreviaturas: AIC – Artéria Ilíaca Comum; ASC – Área Sob a Curva; BNP – *Brain Natriuretic Peptide*; CEC – Circulação Extracorporeal; CK-MB – *Creatine Kinase MB*; cTnI – Troponina I cardíaca; EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio; I – Isquemia; MI – Membro Inferior; ICP – Intervenção Coronária Percutânea; MS – Membro Superior; R – Reperusão; UCI – Unidade de Cuidados Intensivos.

Anexos

Normas de publicação da Revista Portuguesa de Cardiologia

A Revista Portuguesa de Cardiologia, órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, é uma publicação científica internacional destinada ao estudo das doenças cardiovasculares.

Publica artigos em português na sua edição em papel e em português e inglês na sua edição online, sobre todas as áreas da Medicina Cardiovascular. Se os artigos são publicados apenas em inglês, esta versão surgirá simultaneamente em papel e online. Inclui regularmente artigos originais sobre investigação clínica ou básica, revisões temáticas, casos clínicos, imagens em cardiologia, comentários editoriais e cartas ao editor. Para consultar as edições online deverá aceder através do link www.revportcardiol.org.

Todos os artigos são avaliados antes de serem aceites para publicação por peritos designados pelos Editores (peer review). A submissão de um artigo à Revista Portuguesa de Cardiologia implica que este nunca tenha sido publicado e que não esteja a ser avaliado para publicação noutra revista.

Os trabalhos submetidos para publicação são propriedade da Revista Portuguesa de Cardiologia e a sua reprodução total ou parcial deverá ser convenientemente autorizada. Todos os autores deverão enviar a Declaração de Originalidade, conferindo esses direitos à RPC, na altura em que os artigos são aceites para publicação.

Envio de manuscritos

Os manuscritos para a Revista Portuguesa de Cardiologia são enviados através do link <http://www.ees.elsevier.com/repc>. Para enviar um manuscrito, é apenas necessário aceder ao referido link e seguir todas as instruções que surgem.

Responsabilidades Éticas

Os autores dos artigos aceitam a responsabilidade definida pelo Comité Internacional dos Editores das Revistas Médicas (consultar www.icmje.org).

Os trabalhos submetidos para publicação na Revista Portuguesa de Cardiologia devem respeitar as recomendações internacionais sobre investigação clínica (Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial, revista recentemente) e com animais de laboratório (Sociedade Americana de Fisiologia). Os estudos aleatorizados deverão seguir as normas CONSORT.

Informação sobre autorizações

A publicação de fotografias ou de dados dos doentes não devem identificar os mesmos. Em todos os casos, os autores devem apresentar o consentimento escrito por parte do doente que autorize a sua publicação, reprodução e divulgação em papel e na Revista Portuguesa de Cardiologia. Do mesmo modo os autores são responsáveis por obter as respectivas autorizações para reproduzir na Revista Portuguesa de Cardiologia todo o material (texto, tabelas ou figuras) previamente publicado. Estas autorizações devem ser solicitadas ao autor e à editora que publicou o referido material.

Conflito de interesses

Cada um dos autores deverá indicar no seu artigo se existe ou não qualquer tipo de Conflito de Interesses.

Declaração de originalidade

O autor deverá enviar uma declaração de originalidade. Ver anexo I

Protecção de dados

Os dados de carácter pessoal que se solicitam vão ser tratados num ficheiro automatizado da Sociedade Portuguesa de Cardiologia (SPC) com a finalidade de gerir a publicação do seu artigo na Revista Portuguesa de Cardiologia (RPC). Salvo indique o contrário ao enviar o artigo, fica expressamente autorizado que os dados referentes ao seu nome, apelidos, local de trabalho e correio electrónico sejam publicados na RPC, bem como no portal da SPC (www.spc.pt) e no portal online www.revportcardiol.org, com o intuito de dar a conhecer a autoria do artigo e de possibilitar que os leitores possam comunicar com os autores.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Todos os manuscritos deverão ser apresentados de acordo com as normas de publicação. Pressupõe-se que o primeiro autor é o responsável pelo cumprimento das normas e que os restantes autores conhecem, participam e estão de acordo com o conteúdo do manuscrito.

1. Artigos Originais

Apresentação do documento:

- Com espaço duplo, margens de 2,5 cm e páginas numeradas.
- Não deverão exceder 5.000 palavras, contadas desde a primeira à última página, excluindo as tabelas.
- Consta de dois documentos: primeira página e manuscrito
- O manuscrito deve seguir sempre a mesma ordem: a) resumo estruturado em português e palavras-chave; b) resumo estruturado em inglês e palavras-chave; c) quadro de abreviaturas em português e em inglês; d) texto; e) bibliografia; f) legendas das figuras; g) tabelas (opcional) e h) figuras (opcional)-

Primeira página

Título completo (menos de 150 caracteres) em português e em inglês.

Nome e apelido dos autores pela ordem seguinte: nome próprio, seguido do apelido (pode conter dois nomes)

Proveniência (Serviço, Instituição, cidade, país) e financiamento caso haja.

Endereço completo do autor a quem deve ser dirigida a correspondência, fax e endereço electrónico.

Faz-se referência ao número total de palavras do manuscrito (excluindo as tabelas).

Resumo estruturado

O resumo, com um máximo de 250 palavras, está dividido em quatro partes: a) Introdução e objectivos; b) Métodos; c) Resultados e d) Conclusões.

Deverá ser elucidativo e não inclui referências bibliográficas nem abreviaturas (excepto as referentes a unidades de medida).

Inclui no final três a dez palavras-chave em português e em inglês. Deverão ser preferencialmente seleccionadas a partir da lista publicada na Revista Portuguesa de Cardiologia, oriundas do Medical Subject

Headings (MeSH) da National Library of Medicine, disponível em: www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html.

O resumo e as palavras-chave em inglês devem ser apresentados da mesma forma.

Texto

Deverá conter as seguintes partes devidamente assinaladas: a) Introdução; b) Métodos; c) Resultados; d) Discussão e e) Conclusões. Poderá utilizar subdivisões adequadamente para organizar cada uma das secções.

As abreviaturas das unidades de medida são as recomendadas pela RPC (ver Anexo II).

Os agradecimentos situam-se no final do texto.

Bibliografia

As referências bibliográficas deverão ser citadas por ordem numérica no formato 'superscript', de acordo com a ordem de entrada no texto.

As referências bibliográficas não incluem comunicações pessoais, manuscritos ou qualquer dado não publicado. Todavia podem estar incluídos, entre parêntesis, ao longo do texto.

São citados abstracts com menos de dois anos de publicação, identificando-os com [abstract] colocado depois do título.

As revistas médicas são referenciadas com as abreviaturas utilizadas pelo Index Medicus: List of Journals Indexed, tal como se publicam no número de Janeiro de cada ano. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/citmatch_help.html#journalLists.

O estilo e a pontuação das referências deverão seguir o modelo Vancouver 3.

Revista médica: Lista de todos os autores. Se o número de autores for superior a três, incluem-se os três primeiros, seguidos da abreviatura latina et al. Exemplo:

17. Sousa PJ, Gonçalves PA, Marques H et al. Radiação na AngioTC cardíaca; preditores de maior dose utilizada e sua redução ao longo do tempo. Rev Port cardiol, 2010; 29:1655-65

Capítulo em livro: Autores, título do capítulo, editores, título do livro, cidade, editora e páginas. Exemplo:

23. Nabel EG, Nabel GJ. Gene therapy for cardiovascular disease. En: Haber E, editor: Molecular cardiovascular medicine. New York: Scientific American 1995. P79-96.

Livro: Cite as páginas específicas. Exemplo:

30. Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Mansel Dekker; 1993. P.33.

Material electrónico: Artigo de revista em formato electrónico. Exemplo:

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts it an advisory role. Am J Nurs. [serie na internet.] 2002 Jun citado 12 Ago 2002;102(6): [aprox. 3] p. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

A Bibliografia será enviada como texto regular, nunca como nota de rodapé. Não se aceitam códigos específicos dos programas de gestão bibliográfica.

1. Figuras

As figuras correspondentes a gráficos e desenhos são enviadas no formato TIFF ou JPEG de preferência, com uma resolução nunca inferior a 300 dpi e utilizando o negro para linhas e texto. São alvo de numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

- A grafia, símbolos, letras, etc, deverão ser enviados num tamanho que, ao ser reduzido, os mantenha claramente legíveis. Os detalhes especiais deverão ser assinalados com setas contrastantes com a figura.

- As legendas das figuras devem ser incluídas numa folha aparte. No final devem ser identificadas as abreviaturas empregues por ordem alfabética.

- As figuras não podem incluir dados que dêem a conhecer a proveniência do trabalho ou a identidade do paciente. As fotografias das pessoas devem ser feitas de maneira que estas não sejam identificadas ou incluir-se-á o consentimento por parte da pessoa fotografada.

Tabelas

São identificadas com numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

Cada tabela será escrita a espaço duplo numa folha aparte.

- Incluem um título na parte superior e na parte inferior são referidas as abreviaturas por ordem alfabética.

- O seu conteúdo é auto-explicativo e os dados que incluem não figuram no texto nem nas figuras.

2. Cartas ao Editor

Devem ser enviadas sob esta rubrica e referem-se a artigos publicados na Revista. Serão somente consideradas as cartas recebidas no prazo de oito semanas após a publicação do artigo em questão.

- Com espaço duplo, com margens de 2,5 cm.
- O título (em português e em inglês), os autores (máximo quatro), proveniência, endereço e figuras devem ser especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.
- Não podem exceder as 800 palavras.
- Podem incluir um número máximo de duas figuras. As tabelas estão excluídas.

3. Casos Clínicos

Devem ser enviados sob esta rubrica.

- A espaço duplo com margens de 2,5 cm.
 - O título (em português e em inglês) não deve exceder 10 palavras
- Os autores (máximo oito) proveniência, endereço e figuras serão especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

O texto explicativo não pode exceder 3.000 palavras e contem informação de maior relevância. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto.

Contêm um número máximo de 4 figuras e pode ser enviado material suplementar, como por exemplo vídeos.

4. Imagens em Cardiologia

- A espaço duplo com margens de 2,5 cm.
- O título (em português e em inglês) não deve exceder oito palavras
- Os autores (máximo seis), proveniência, endereço e figuras serão especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.
- O texto explicativo não pode exceder as 250 palavras e contem informação de maior relevância, sem referências bibliográficas. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto.
- Contêm um número máximo de quatro figuras.

5. Material adicional na WEB

A Revista Portuguesa de Cardiologia aceita o envio de material electrónico adicional para apoiar e melhorar a apresentação da sua investigação científica. Contudo, unicamente se considerará para publicação o material electrónico adicional directamente relacionado com o conteúdo do artigo e a sua aceitação final dependerá do critério do Editor. O material adicional aceite não será traduzido e publicar-se-á electronicamente no formato da sua recepção.

Para assegurar que o material tenha o formato apropriado recomendamos o seguinte:

	Formato	Extensão	Detalhes
Texto	Word	.doc ou docx	Tamanho máximo 300 Kb
Imagem	JPG	.jpg	Tamanho máximo 10MB
Audio	MP3	.mp3	Tamanho máximo 10MB
Vídeo	WMV	.wmv	Tamanho máximo 30MB

Os autores deverão submeter o material no formato electrónico através do EES como arquivo multimédia juntamente com o artigo e conceber um título conciso e descritivo para cada arquivo.

Do mesmo modo, este tipo de material deverá cumprir também todos os requisitos e responsabilidades éticas gerais descritas nessas normas.

O Corpo Redactorial reserva-se o direito de recusar o material electrónico que não julgue apropriado.

ANEXO I DECLARAÇÃO

Declaro que autorizo a publicação do manuscrito:

Ref.^a

Título

.....

.....

do qual sou autor ou c/autor.

Declaro ainda que presente manuscrito é original, não foi objecto de qualquer outro tipo de publicação e cedo a inteira propriedade à Revista Portuguesa de Cardiologia, ficando a sua reprodução, no todo ou em parte, dependente de prévia autorização dos editores.

Nome dos autores:

.....

.....

.....

Assinaturas:

ANEXO II

Símbolos, abreviaturas de medidas ou estatística

Designação	Português	Inglês
Ampere	A	A
Ano	ano	yr
Centímetro quadrado	cm ²	cm ²
Contagens por minuto	cpm	cpm
Contagens por segundo	cps	cps
Curie	Ci	Ci
Electrocardiograma	ECG	ECG
Equivalente	Eq	Eq
Grau Celsius	°C	°C
Grama	g	g
Hemoglobina	Hb	Hb
Hertz	Hz	Hz
Hora	h	h
Joule	J	J
Litro	L ou l	l ou L
Metro	m	m
Minuto	min	min
Molar	M	M
Mole	mol	mol
Normal (concentração)	N	N
Ohm	Ω	Ω
Osmol	osmol	osmol
Peso	peso	WT
Pressão parcial de CO ₂	pCO ₂	pCO ₂
Pressão parcial de O ₂	pO ₂	pO ₂
Quilograma	kg	kg
Segundo	s	sec
Semana	Sem	Wk
Sistema nervoso central	SNC	CNS
Unidade Internacional	UI	IU
Volt	V	V
Milivolt	mV	mV
Volume	Vol	Vol
Watts	W	W

Estatística:

Coefficiente de correlação	r	r
Desvio padrão (standard)	DP	SD
Erro padrão (standard) da média	EPM	SEM
Graus de liberdade	gl	df
Média	\bar{x}	\bar{x}
Não significativa	NS	NS
Número de observações	n	n
Probabilidade	p	p
Teste «t» de Student	teste t	t test